

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Patentschrift
10 DE 40 05 711 C 1

51 Int. Cl.⁵:
B01 J 13/02
A 61 K 31/685
A 61 K 7/48
A 61 K 9/127

21 Aktenzeichen: P 40 05 711.9-43
22 Anmeldetag: 23. 2. 90
43 Offenlegungstag: —
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 13. 6. 91

DE 40 05 711 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

74 Vertreter:
Hann, M., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Sternagel, H.,
Dipl.-Chem. Dr.phil.nat., Pat.-Anwälte, 5060 Bergisch
Gladbach

72 Erfinder:
Lautenschläger, Hans Heiner, Dipl.-Chem. Dr., 5024
Pulheim, DE; Röding, Joachim, Dipl.-Chem. Dr.;
Ghyczy, Miklos, Dipl.-Chem. Dr., 5000 Köln, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:
Seifen, Öle, Fette, Wachse, 114, 14, 531-534, 1988;
Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 1980, 9: 467-476;

54 Wäßrige Phospholipidvesikeldispersion, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

57 Wäßrige Phospholipidvesikeldispersion, deren Membranen aus einer Mischung von Phosphatidylcholin und einem speziellen Phospholipidgrundstoff gebildet sind, ermöglichen eine besonders gute Beladung der Vesikelmembranen mit lipophilen Stoffen. Die nach einem bestimmten Verfahren hergestellten Vesikeldispersionen können für pharmazeutische und kosmetische Zusammensetzungen verwendet werden.

DE 40 05 711 C 1

Beschreibung

Gegenstand der Erfindung ist eine wäßrige Phospholipidvesikeldispersion, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen.

Liposomen sind Vesikel mit unterschiedlichster Struktur. Je nach Herstellungsverfahren unterscheidet man unimellare, oligolamellare, multilamellare oder fusionierte Körper mit Membranstruktur und einem Durchmesser von ca. 15–3500 nm.

Liposomen im allgemeinen Sprachgebrauch sind aus natürlichen, halbsynthetischen und synthetischen Phospholipiden zusammengesetzt, wobei die Hauptkomponente meist aus Phosphatidylcholin besteht. Nebenkomponenten sind z. B. Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylinosit und Phosphatidsäure. Man unterscheidet ungesättigte (natürliche), teilhydrierte und hydrierte Phospholipide gemäß ihrer Fettsäurebesetzung. Eine Übersicht gibt H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Verlag Editio Cantor, Aulendorf 1989, S. 744–746.

Ähnlich wie die biologischen Zellen können Liposomen in den vesikulären Innenbereich wasserlösliche Substanzen und in den Membranen amphiphile und lipophile Substanzen speichern (beladene Liposomen). Die Erfahrung hat gezeigt, daß für eine spätere Anwendung der Liposomen, in Pharmazeutika und Kosmetika die Beladung in den Membranen interessanter ist als die Beladung in den wäßrigen Innenbereichen, da erstere beim Mischen der Liposomen mit anderen Formulierungsbestandteilen weitgehend unbeeinflusst in den Membranen verbleibt. Bei wasserlöslichen, in den Innenräumen der Liposomen befindlichen Substanzen muß dagegen bereits beim Hinzufügen von Wasser – insbesondere bei niedrigen Molekulargewichten – mit Verlusten gerechnet werden.

Bisher bekannte Liposomen haben aber trotz der genannten Eigenschaften wesentliche Nachteile:

1. Liposomen klassischer Zusammensetzung sind aufgrund der üblicherweise eingesetzten hochreinen Ausgangsmaterialien – meist sind dies hochangereicherte Phosphatidylcholone – und des komplizierten Herstellungsprozesses wesentlich teurer als übliche Emulsionen mit weniger guten Eigenschaften.

2. Liposomen klassischer Zusammensetzung haben nur ein geringes Speichervermögen für lipophile Substanzen. Liposomen aus ungesättigten Phospholipiden können zwar ca. 10–30% ihres Gewichtes an Triglyceriden aufnehmen, dies bedeutet aber selbst für eine sehr hochkonzentrierte Liposomendispersion mit 10% Liposomengrundstoff (in der Trockensubstanz) eine Endkonzentration von nur 1–3% Triglycerid in der Endformulierung. In vergleichbaren Öl/Wasser-Emulsionen sind dagegen 10–20% an lipophilen Komponenten üblich.

Aufgabe der Erfindung ist es sehr daher, eine wäßrige Vesikeldispersion zu schaffen, deren Phospholipidmembranwände besonders geeignet für die Beladung mit lipophilen Stoffen sind.

Diese Aufgabe wird gelöst durch eine wäßrige Vesikeldispersion enthaltend Phospholipidvesikel, Wasser und ggfs. anorganische und/oder organische Elektrolyte, dadurch gekennzeichnet, daß die Membranen der

Vesikel aus einer Mischung von 10–40 Gewichtsteilen Phosphatidylcholin, 30–80 Gewichtsteilen eines lipophilen Stoffes und 10–30 Gewichtsteilen eines Phospholipidgrundstoffes bestehen und dieser die folgende Zusammensetzung aufweist:

15 bis 25 Gew.-% Phosphatidylethanolamin,
15 bis 25 Gew.-% Phosphatidylinosit,
15 bis 25 Gew.-% Phosphatidsäure,
15 bis 0 Gew.-% Phosphatidylcholin,
0 bis 1 Gew.-% Öl
40 bis 24 Gew.-% in Lecithinen übliche Begleitstoffe,

wobei sich die Mengen jeweils auf 100% summieren und die Vesikeldispersion 35,0 bis 99,7 Gew.-% Wasser bezogen auf das Gesamtgewicht enthält.

Gegebenenfalls kann dieser Dispersion noch 0,1–5 Gew.-% einer anorganischen und/oder organischen Base sowie 0,1–5 Gew.-% eines anorganischen und/oder organischen Elektrolyten zugesetzt werden, um eine Einstellung der Gesamtmischung auf einen physiologischen pH-Wert und eine physiologische Osmolarität zu erreichen.

Für eine gute physiologische Verträglichkeit wird der pH-Wert auf einen Bereich von 5–8, vorzugsweise 6,5–7 eingestellt. Für die Osmolarität beträgt der Bereich 150–450 m Osmol/l und liegt bevorzugt im Bereich von 250–350 m Osmol/l.

In die Vesikelmembranen werden lipophile Stoffe besonders gut eingelagert. So können die Membranen etwa mit Vitamin E, Retinoiden, Steroiden, lipophilen und amphiphilen Wirkstoffen, pflanzlichen und tierischen Ölen, Radikal-scavengern und UV-Absorbern beladen werden. Besonders bevorzugter lipophile Stoffe sind Öle.

Insbesondere lipophile Wirkstoffe, pflanzliche und tierische Öle sind im Kosmetikbereich wichtig für eine optimale Hautpflege, speziell zur Behandlung trockener Haut. Auch bei hoch ungesättigten Ölen, die z. B. zur Behandlung von atopischer Dermatitis eingesetzt werden (H. P. Nissen, W. Wehrmann, U. Kroll und H. W. Kreyssel, Fat. Sci. Technol. 90 (7), 268–271 (1988), ist die Verteilung und das Eindringen in die Haut von entscheidender Bedeutung. Liposomen sind daher bezüglich Verteilung und Penetration in die Haut das ideale Trägersystem.

Bevorzugt soll durch die stärkere Beladung der Phospholipidmembranwände die Aufnahme einer höheren Konzentration an Triglyceriden erreicht werden.

Aufgrund der guten Beladung der Membranen können die erfindungsgemäßen Vesikeldispersionen für pharmazeutische und kosmetische Zusammensetzungen verwendet werden. Diese können neben Wirkstoffen noch die in derartigen Zusammensetzungen üblichen Hilfsstoffe enthalten.

Erfindungsgemäß wird die wäßrige, Phospholipidvesikel, Wasser und gegebenenfalls anorganische und/oder organische Elektrolyte enthaltende Vesikeldispersion hergestellt werden durch Dispergieren des Phospholipids in Wasser. Hierbei wird folgendermaßen vorgegangen: 0,1–20 Gewichtsteile eines Phospholipidgrundstoffes, der folgende Zusammensetzung aufweist:

15 bis 25 Gew.-% Phosphatidylethanolamin
15 bis 25 Gew.-% Phosphatidylinosit
15 bis 25 Gew.-% Phosphatidsäure
15 bis 0 Gew.-% Phosphatidylcholin

0 bis 1 Gew.-% Öl
40 bis 24 Gew.-% in Lecithinen übliche Begleitstoffe

wird bei einer Temperatur zwischen 10° und 80°C in 99,7 bis 35 Gewichtsteilen Wasser dispergiert, 0,1 bis 20 Gewichtsteile Phosphatidylcholin hinzugefügt, 0,1–25 Gewichtsteile eines lipophilen Stoffes zugegeben und gegebenenfalls der pH-Wert der Dispersion mit einer anorganischen oder organischen Base auf einen Wert von 5 bis 8 eingestellt, die Dispersion gegebenenfalls unter Zusatz von anorganischen und/oder organischen Elektrolyten auf eine gewünschte Osmolarität eingestellt, und dann weiter homogenisiert, wobei die Gesamtzeit der Homogenisierung 5 bis 60 Minuten beträgt.

Phosphatidylcholin kann als Reinsubstanz, in Form einer ölhaltigen Fraktion oder in einer Komponente, die außerdem noch ölhaltige oder lipophile Stoffe enthält beim erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden.

Der Grundstoff besteht aus einem Phospholipidgemisch, daß einen besonders hohen Anteil an Begleitphospholipiden (im Verhältnis zu Phosphatidylcholin) aufweist und folgende Zusammensetzung haben kann:

15 bis 25 Gew.-% Phosphatidylethanolamin
15 bis 25 Gew.-% Phosphatidylinosit
15 bis 25 Gew.-% Phosphatidsäure
0 bis 15 Gew.-% Phosphatidylcholin
0 bis 1 Gew.-% Öl
40 bis 24 Gew.-% in Lecithinen übliche Begleitstoffe, wobei sich die Mengen auf jeweils 100 Gew.-% addieren.

Der Grundstoff ist eine farblose bis leicht beige aussehende granulierbare Festsubstanz, die durch Extraktion von Rohlecithin mit Ethanol und nachfolgende auch für Rohlecithine übliche Entölung des sich ergebenden Extraktionsrückstandes hergestellt wird (vgl. H. Pardun, Die Pflanzenlecithine, Verlag für chemische Industrie, Augsburg 1988) und naturgemäß sehr preiswert ist.

Die Zusammensetzung des Grundstoffes ist auf Grund des "natürlichen Ausgangsstoffes" Lecithin Schwankungen unterworfen, die sich auf pH und Osmolarität der hergestellten Dispersionen auswirken. Es ist daher zweckmäßig, die Dispersion mit Hilfe einer in der Pharmazie und Kosmetik üblichen Base wie z. B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid, Triethanolamin oder ähnliche auf den für Phospholipide optimalen pH-Bereich von 6–7, vorzugsweise 6,5, einzustellen und nachträglich die gewünschte, vorzugsweise physiologische Osmolarität mit Hilfe eines geeigneten Elektrolyten auf einen Bereich von 150–450, vorzugsweise 250–350 m Osmol/l einzustellen. Als Elektrolyte können bevorzugte Alkalisalze wie Natriumchlorid, Natriumsulfat sowie andere Sulfate, Chloride und Phosphate verwendet werden. Die Dispersion kann auch mit Hilfe eines üblichen Citrat- oder Phosphat-Puffers auf die gewünschte Osmolarität gebracht werden.

Selbstverständlich sind auch andere ionische Zusätze, die dem gewünschten Einsatzzweck der Formulierung dienen und die mit der Formulierung kompatibel sind, verwendbar. Insbesondere bei Herstellung kosmetischer Präparate sind z. B. auch Salze der Milchsäure und der Pyrrolidoncarbonsäure als Bestandteile des sogenannten Natural Moisturizing Factor einsetzbar.

Die Temperatur bei der Herstellung der Dispersionen hat wenig Einfluß auf die physikalischen Eigenschaften der Formulierungen. Es ist daher zweckmäßig, bei

Raumtemperatur oder in einem Bereich von 10–80°C zu arbeiten. Dies bedeutet, daß die zur Keimreduzierung üblicherweise genutzten Temperaturen von 70–80°C praktikabel sind. Auf Wunsch kann je nach System aber auch bei höheren oder niedrigeren Temperaturen gearbeitet werden.

Das Verfahren hat den weiteren großen Vorteil, daß es keines der üblichen Additive zur Vesikelherstellung, wie z. B. Cholesterin, Glycerin, Dicetylphosphat bedarf und daher nur mit physiologisch verträglichen Komponenten auskommt.

Die Anteile des Grundstoffes, des Phosphatidylcholins und des Öls (bzw. eines anderen lipophilen kosmetisch, pharmazeutisch oder technisch interessanten Stoffes) lassen sich im allgemeinen in den folgenden Grenzen variieren:

Grundstoff:	0,1–20,0%
Phosphatidylcholin:	0,0–20,0%
Lipophiler Stoff, z. B. Öl:	0,0–25,0%

Aus den Angaben ist ersichtlich, daß auch der Grundstoff für sich allein Vesikel bilden kann und auch ohne Phosphatidylcholin mit lipophilen Stoffen kombiniert werden kann. Andererseits entspricht aber einer gegebenen Dosierung des Grundstoffes und des Phosphatidylcholins eine maximale Menge des lipophilen Stoffes (Öl), dessen möglichst hoher Anteil Ziel der vorliegenden Erfindung ist. Es ergibt sich darüber hinaus, daß Phosphatidylcholin nicht unbedingt in Reinsubstanz sondern auch in Form von sogenannten "Fraktionen" d. h. in angereicherter Form eingesetzt werden kann. "Fraktionen" sind handelsüblich und enthalten größere Ölanteile (25–75%). Diese Ölanteile bestehen meist aus Soja-, Sonnenblumen-, Distel-, Raps- oder Rüböl. Andererseits finden auch Mischungen von Phosphatidylcholin und Ölen oder "Fraktionen" und Ölen, sogenannte "Compounds", aufgrund ihrer leichten Handhabbarkeit Verwendung.

Die so hergestellten kosmetischen Formulierungen vereinigen in sich die ausgezeichneten Hautpflegeeigenschaften der Phospholipide (Lecithine) und die der nativen Öle oder anderer in der Kosmetik üblichen lipophilen Wirkstoffe bei gleichzeitig excellenter Verteilung und Penetration in die Haut (H. Lautenschläger, J. Röding und M. Ghyczy, Seifen, Öle, Fette, Wachs 114 (14), 531 (1988)). So können die genannten Präparate zur täglichen Gesichts- und Körperpflege, insbesondere zur Behandlung von trockener Haut, zur Behandlung von Hautunreinheiten und zur Wiederherstellung eines optimalen Linolsäurespiegels tieferer Hautschichten mit Erfolg angewendet werden.

Für die nachstehenden Beispiele wird ein Grundstoff folgender Zusammensetzung verwendet (Quelle: Sojabohne):

Phosphatidylethanolamin	20,2 Gew.-%
Phosphatidylinosit	19,4 Gew.-%
Phosphatidsäure	22,0 Gew.-%
Phosphatidylcholin	10,6 Gew.-%
N-Acyl-kephalin	2,3 Gew.-%
Lysolecithin, kleiner	1,0 Gew.-%
Öl, kleiner	1,0 Gew.-%
Sonstige, in Lecithinen übliche Begleitstoffe, ad	100,0 Gew.-%

Beispiel 1

5 g Grundstoff und 7 g Phosphatidylcholin (Phospholipon 90^R) werden mit Hilfe eines hochoberflächigen Rührwerks (z. B. auf der Basis eines Rotor-Stator-Systems, eines Dissolver-Rührers oder Hochdruckhomogenisators) in 62,14 g Wasser homogen dispergiert. In die Dispersion werden 20 g Sojaöl eingerührt, die Mischung erneut homogenisiert und zum Schluß durch Zugabe einer Lösung von 0,73 g Natriumchlorid und 5 g Wasser unter weiterer Homogenisierung ein physiologischer osmotischer Druck eingestellt. Die Dispersion wird filtriert und kann — falls gewünscht — mit einem Konservierungsmittel haltbar gemacht werden.

Die mittlere Teilchengröße der so hergestellten Vesikel beträgt 420 nm (gemessen mit der Laserstreulichtmethode).

Das Beispiel zeigt, daß trotz eines relativ geringen Phosphatidylcholingehtalts ein Ölanteil von etwa 20% in der Endformulierung erreicht werden kann. Verglichen mit einem klassischen Liposomenkonzentrat wird ein sechsfacher Ölgehalt erhalten, obwohl nur ca. die Hälfte der sonst üblichen Phosphatidylcholinmenge eingesetzt wird.

Die Dispersion kann praktisch in allen in der Kosmetik und Pharmazie üblichen hochoberflächigen Rührwerken hergestellt werden. Je nach eingesetztem Rührwerk und Rührzeiten, die zwischen 5—60 Minuten liegen, erhält man größere oder kleinere Vesikel. Im allgemeinen betragen die mittleren Vesikelgrößen zwischen 100—500 nm, können aber auch unterschreiten.

Beispiel 2

5 g Grundstoff und 5 g Phosphatidylcholin (Phospholipon 90^R) werden mit Hilfe eines hochoberflächigen Rührwerkes in 80 g Wasser homogen dispergiert. Die Dispersion wird mit wenig Natriumhydroxid neutralisiert (pH 7), 15 g Nachtkerzenöl eingerührt und die Mischung wiederum homogenisiert und anschließend mit Natriumcitrat unter weiterer Homogenisierung auf die physiologische Osmolarität eingestellt. Die Dispersion wird filtriert und — falls notwendig — mit einem geeigneten Konservierungsmittel konserviert. Die mittlere Teilchengröße beträgt 210 nm (Laserstreulichtmethode).

Beispiel 3

5 g Grundstoff werden mit Hilfe eines hochoberflächigen Rührwerkes in 80 g Wasser homogen dispergiert. In die Dispersion werden 15 g eines "Compounds" aus 50% Phosphatidylcholin und 50% Öl (Hauptkomponente: Distelöl; Handelsname: Phosal 50 SA^R) eingerührt, die Mischung mit wenig Natriumhydroxid auf pH 6,5—7 eingestellt und erneut homogenisiert und zum Schluß durch Zugabe von wenig Natriumchlorid unter weiterer Homogenisierung ein physiologischer osmotischer Druck eingestellt. Die Dispersion wird filtriert und — falls gewünscht — mit einem Konservierungsmittel haltbar gemacht.

Die mittlere Teilchengröße beträgt 251 nm (Laserstreulichtmethode).

Selbstverständlich kann bei dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren das eingesetzte "Compound" vor Zugabe zur Grundstoff-Dispersion mit Distelöl, anderen Ölen oder lipophilen kosmetischen oder pharmazeutischen Wirkkomponenten verdünnt werden, um an-

dere gewünschte Öl- oder Wirkstoff-Endkonzentrationen zu erreichen.

Die so hergestellte Dispersion können direkt zur Herstellung pharmazeutischer, kosmetischer und technischer Produkte herangezogen werden, wie das folgende Beispiel einer kosmetischen Hautpflegeformulierung zeigt:

Beispiel 4

100 g der in Beispiel 1 erhaltenen Dispersion werden unter Vakuum vorgelegt und unter kräftigem Rühren 0,5 g Xanthan gum (Rhodigel 200^R) hinzugefügt, wobei eine starke Viskositätserhöhung einsetzt und bei weiterem Rühren das fertige Hautpflegepräparat gebildet wird.

Selbstverständlich lassen sich bei dem in Beispiel 4 beschriebenen Verfahren auch alle in der Kosmetik üblichen kompatiblen Additive und Wirkstoffe wie z. B. Antioxidantien, Konservierungsstoffe, Gelbildner, Konsistenzgeber, Parfümierungen, Vitamine etc. in der für den Fachmann bekannten Art und Weise einarbeiten.

Das Beispiel 5 illustriert die typische Herstellung einer Liposomencreme:

Beispiel 5

5 g Grundstoff werden mit Hilfe eines hochoberflächigen Rührwerks in 64,6 g Wasser homogen dispergiert. Unter weiterem Homogenisieren werden nacheinander 7 g Phosphatidylcholin (Phospholipon 90^R), 10 g Jojobaöl (Dragoco) und 0,2 g Vitamin E-acetat (Rhône-Poulenc) hinzugefügt. Die Dispersion wird mit einer Mischung aus 0,7 g Kaliumdihydrogenphosphat, 0,9 g Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$) und 5 g Wasser gepuffert und nochmals kurz homogenisiert, wobei sich ein pH von 6,5 einstellt. Die Vesikelgröße beträgt 493 nm, die Osmolarität 267 m Osmol. Anschließend wird die Dispersion mit einer Lösung aus 5 g Propylenglykol und 0,5 g Phenonip (NIPA) konserviert, mit 1 g Xanthangum (Rhodigel 200^R) angedickt und mit 0,1 g Parfümöl parfümiert. Am Ende wird nochmals homogenisiert und das Produkt in Tuben abgefüllt.

Patentansprüche

1. Wäßrige Vesikeldispersion enthaltend Phospholipidvesikel, Wasser und gegebenenfalls anorganische und/oder organische Elektrolyte, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Membranen der Vesikel aus einer Mischung von 10—30 Gew.-% eines Phospholipidgrundstoffes, der die nachstehende Zusammensetzung aufweist:

15 bis 25 Gew.-% Phosphatidylethanolamin
15 bis 25 Gew.-% Phosphatidylinosit
15 bis 25 Gew.-% Phosphatidsäure
15 bis 0 Gew.-% Phosphatidylcholin
0 bis 1 Gew.-% Öl
40 bis 24 Gew.-% in Lecithinen übliche Begleitstoffe

wobei sich die Mengen auf jeweils 100 Gew.-% summieren,

10—40 Gew.-% Phosphatidylcholin und
30—80 Gew.-% eines lipophilen Stoffes

bestehen und die Vesikeldispersion 35,0 bis 99,7 Gew.-% Wasser bezogen auf das Gesamtgewicht enthält.

2. Wäßrige Vesikeldispersion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Vesikeldispersion 5

0,1–5 Gew.-% einer anorganischen und/oder organischen Base und/oder
0,1–5 Gew.-% eines anorganischen und/oder organischen Elektrolyten enthält. 10

3. Wäßrige Vesikeldispersion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der lipophile Stoff ein Öl ist.

4. Verfahren zum Herstellen einer wäßrigen Vesikeldispersion nach jedem der Ansprüche 1–3, durch Dispergieren der vesikelbildenden Stoffe in Wasser, gekennzeichnet durch Dispergieren von 0,1–20 Gewichtsteile eines Phospholipidgrundstoffes, der folgende Zusammensetzung aufweist: 20

15 bis 25 Gew.-% Phosphatidylethanolamin
15 bis 25 Gew.-% Phosphatidylinosit
15 bis 25 Gew.-% Phosphatidsäure
15 bis 0 Gew.-% Phosphatidylcholin 25
0 bis 1 Gew.-% Öl
40 bis 24 Gew.-% in Lecithinen übliche Begleitstoffe

bei einer Temperatur zwischen 10° und 80°C in 30
99,7 bis 35 Gewichtsteilen Wasser, Hinzufügen von 0,1 bis 20 Gewichtsteilen Phosphatidylcholin, Einbringen von 0,1–25 Gewichtsteilen eines lipophilen Stoffes, gegebenenfalls Einstellen des pH-Wertes der Dispersion mit einer anorganischen oder 35
organischen Base auf einen Wert von 5 bis 8, und gegebenenfalls Einstellen einer gewünschten Osmolarität durch Zusatz von anorganischen und/oder organischen Elektrolyten und anschließende Homogenisierung durch Rühren, wobei die Gesamtzeit der Homogenisierung 5 bis 60 Minuten beträgt. 40

5. Verfahren zur Herstellung einer Vesikeldispersion nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Phosphatidylcholin als Reinsubstanz, in Form 45
einer ölhaltigen Fraktion oder in einer Komponente zugefügt wird, die außer dem Phosphatidylcholin ölhaltige oder lipophile Stoffe enthält.

6. Verwendung der wäßrigen Vesikeldispersion nach jedem der Ansprüche 1 bis 5 in pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen, wobei ggfs. für diese Zusammensetzungen übliche Hilfsstoffe zugesetzt werden.

7. Verwendung nach Anspruch 6 zur Herstellung einer kosmetischen Zusammensetzung zur Hautpflege. 55

60

65

– Leerseite –